DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Maio de 2020
Ano 20 - Número 238

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 6, n. 7 (Maio/Junho de 2020) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 238

Chamada da Edição

A edição de maio de 2020 traz um editorial sobre a osteoartrite em idosos com obesidade. Na seção de Divulgação Científica temos alertas sobre fibromialgia e cannabis medicinal, novas opções para a enxaqueca crônica, jejum como analgésico, cuidado de neonatos e a dor neonatal, e um aplicativo para auxiliar no gerenciamento da dor lombar. A seção de Ciência e Tecnologia traz a ação da ativação de receptores CB2 nos efeitos adversos de quimioterápicos, novas complicações da infecção por COV-SARS-2 relacionadas à dor, novo fármaco opioide, o efeito de células T CD4+ na analgesia da morfina e a associação entre diabetes e a intensidade da dor em pacientes com osteoartrite de joelho. Boa Leitura!

Editorial do mês:

A osteoartrite em idosos com obesidade

Manoela Vieira Gomes da Costa, Marina Morato Stival e Mateus Medeiros Leite*

A osteoartrite (OA) é uma doença crônica articular com caráter multifatorial com desgaste na cartilagem e caracterizada por alterações ósseas e inflamatórias nas articulações(1). Possui uma progressão lenta e gradual resultando em dor, rigidez na movimentação(2), perda de função e menor qualidade de vida(3).

Indivíduos idosos e com obesidade apresentam maior prevalência da doença. Por volta dos 75 anos cerca de 85% da população possui evidência radiológica ou clínica de OA, sendo que 30 a 50% se queixaram de dor crônica. Cerca de 30 a 40% de todos os atendimentos em ambulatórios de reumatologia são direcionados a OA, sendo a doença responsável por cerca de 7,5% de todos os afastamentos do trabalho e a quarta patologia mais prevalente (6,2%) na determinação de aposentadoria(1). Com as estatísticas demográficas atuais, aumento da população idosa e casos de obesidade, eleva-se a tendência de OA no Brasil(3), ocasionando em um grande impacto socioeconômico(4).

Em idosos, a OA é mais prevalente devido ao processo natural de envelhecimento humano com perdas funcionais, podendo ser resultante da falta de atividade do sistema neuromuscular, redução da força muscular e do condicionamento físico. Além disso, há alterações degenerativas articulares devido à perda da capacidade de reter água e de produzir proteoglicanos(5).

A obesidade também é um dos principais fatores causais e agravantes de OA(1), aumentando o risco do desenvolvimento da doença em três vezes mais em relação a indivíduos eutróficos(5). A sobrecarga mecânica e o processo inflamatório da obesidade são dois fatores de influência direta na OA(3).

O aumento da dor é uma das consequências geradas pela sobrecarga mecânica principalmente na OA de membros inferiores, causada pelo estreitamento do espaço intra-articular gerando rigidez e atrofia muscular(5), e também devido aos processos inflamatórios e degenerativos que podem determinar alterações circulatórias locais como a isquemia, representando a causa mais frequente de dor neurogênica(6), e devido às ocitocinas presentes no tecido adiposo (adiponectina, leptina e resistina), influenciando na degradação direta da articulação e estimulação dos processos inflamatórios de OA(3).

Esta inflamação crônica altera o metabolismo da cartilagem, justificando assim que a presença da obesidade também prejudica a OA de membros superiores que não sustentam carga. Isto pode ser observado em indivíduos com síndrome metabólica (SM), um conjunto de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemias, muito prevalente em idosos e obesos(4).

Além da dor, a combinação de outros fatores observados na OA como a restrição de atividades físicas e incapacidade funcional com prejuízos na autonomia e na independência dos idosos, exercem influência direta para perda qualidade de vida, limitando as atividades de vida diária dos indivíduos, e aumento dos casos de depressão, atingindo mais da metade dos pacientes com dor crônica(4,7).

Apesar de ser uma afecção progressiva para qual não existe cura, a OA é uma enfermidade em que é possível modificar o curso evolutivo a ponto de melhorar o prognóstico(6). O tratamento pode ser semelhante ao de outras DCNT, com mudanças no estilo de vida, principalmente no quesito alimentar e prática de atividades físicas(8). A principal finalidade do tratamento não medicamentoso é a perda de

peso, na qual a dieta com restrição calórica apresenta resultados promissores(1).

No entanto, os indivíduos com OA costumam ser contrários à prática de atividade física, pois acreditam que o exercício possa contribuir para perda óssea e cartilaginosa(9). Contrário ao pensamento comum, o exercício físico é primordial para a redução do peso e para a nutrição de uma articulação, melhorando o desempenho funcional, diminuindo a necessidade do uso de fármacos. Exerce, ainda, influência sobre o estado geral do paciente, acarretando, inclusive, em benefícios psicológicos(1).

Referência:

1. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (artrose). (2019). Acesso em 25 nov 2019. Acesso em: 15 de set. de 2019;
2. Vasconcelos, K. S. D. S., Dias, J. M. D., & Dias, R. C. (2006). Relação entre intensidade de dor e capacidade funcional em indivíduos obesos com osteoartrite de joelho. Revista brasileira de fisioterapia, 10(2), 213-218;
3. Pacca, D. M., De-Campos, G. C., Zorzi, A. R., Chaim, E. A., & De-Miranda, J. B. (2018). Prevalence of joint pain and osteoarthritis in obese brazilian population. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), 31(1);
4. Leite, A. A., Costa, A. J. G., Lima, B. D. A. M. D., Padilha, A. V. L., Albuquerque, E. C. D., & Marques, C. D. L. (2011). Comorbidades em pacientes com osteoartrite: frequência e impacto na dor e na função física. Rev Bras Reumatol, 51(2), 118-23;
5. Gomes-Neto, M., Araujo, A. D., Junqueira, I. D. A., Oliveira, D., Brasileiro, A., & Arcanjo, F. L. (2016). Estudo

comparativo da capacidade funcional e qualidade de vida entre idosos com osteoartrite de joelho obesos e não obesos. Revista Brasileira de Reumatologia, 56(2), 126-130;

6. Sachetti, A., Vidmar, M. F., Venâncio, G., Tombini, D. K., Sordi, S., Pilla, S., ... & Wibelinger, L. M. (2010). Perfil epidemiológico de idosos com osteoartrose. Rev Cli. Méd. Biol, 9(3), 212-15;
7. Alexandre, T. D. S., Cordeiro, R. C., & Ramos, L. R. (2008). Fatores associados à qualidade de vida em idosos com osteoartrite de joelho. Fisioterapia e Pesquisa;
8. Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., ... & Tugwell, P. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis care & research, 64(4), 465-474;
9. Alves, J. C., & Bassitt, D. P. (2013). Qualidade de vida e capacidade funcional de idosas com osteoartrite de joelho. Einstein (São Paulo), 11(2), 209-215.

---

* Editoral produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB.

1. Fibromialgia e maconha medicinal

A adição de maconha medicinal ao tratamento padrão para fibromialgia pode levar a melhores resultados

A fibromialgia é uma doença polissintomática caracterizada por dor crônica generalizada, fadiga, distúrbios do sono e sintomas cognitivos. No entanto, sua causa ainda não é muito bem conhecida, o que torna extremamente difícil encontrar um tratamento médico satisfatório. Os medicamentos comumente utilizados possuem eficácia limitada e muitos efeitos colaterais, o que leva a uma baixa adesão ao tratamento pelo paciente. A maconha (Cannabis sativa) medicinal é uma opção terapêutica recentemente introduzida para os pacientes que estão insatisfeitos com seu tratamento atual, e tem se provado efetiva em diversas doenças relacionadas à dor.

O objetivo do presente estudo foi investigar a eficácia e os efeitos colaterais da maconha medicinal como tratamento complementar aos medicamentos já usados pelos pacientes diagnosticados com fibromialgia. Para tanto, testes clinicamente validados foram utilizados para avaliar a melhora clínica subjetiva da dor, fadiga, sono, ansiedade, depressão e a qualidade de vida. O estudo envolveu 102 pacientes com fibromialgia que receberam duas preparações farmacêuticas de Cannabis: Bedrocan (22% de THC, o principal composto psicotomimético da Cannabis, e 1% de canabidiol, o principal composto não-psicotomimético) à

noite e Bediol (6,3% de THC e 8% de canabidiol) pela manhã.

Durante o estudo, 47% dos pacientes reduziram ou descontinuaram o tratamento clássico com analgésicos, o que reflete a percepção da eficácia da maconha medicinal na melhora da qualidade de vida. Já um terço dos pacientes experienciou efeitos adversos, tais como tontura, sonolência, palpitações, náusea e boca seca, no entanto, sem outros efeitos adversos sérios.

Trinta e três por cento dos pacientes mostraram uma melhora significativa no índice de FIQR, uma escala que avalia a função física, impacto geral da fibromialgia e sintomas como memória, sensibilidade, equilíbrio, dentre outros. Além disso, 44% dos pacientes tiveram uma melhora no sono (índice PSQI), o que é importante, pois distúrbios do sono diminuem a qualidade de vida e são correlacionados com a piora da dor. Uma proporção considerável dos pacientes teve pequenas melhoras nos índices de depressão e ansiedade (índices ZSR-D e ZSR-A), condições comuns em pacientes com fibromialgia. No entanto, quase não houve melhora no índice FAS, que avalia fadiga, qualidade do sono e escala de dor subjetiva, com 45,5% dos pacientes permanecendo em uma condição clínica estável.

Em conclusão, estes achados mostram que a maconha medicinal oferece vantagens em termo de eficácia, especialmente pelos seus efeitos sobre o sono e qualidade de vida. No entanto, mais estudos são necessários para estabelecer as melhores estratégias em termos de posologia, proporção entre THC e canabidiol e duração do tratamento.

Larissa Fernanda Matias Werworn

Referência: Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 123(1):53-59.

Alerta submetido em 07/04/2020 e aceito em 30/04/2020.

2. Anti-RCGRP, erenumab melhora migrânea crônica.

Tratamento prolongado em pacientes com migrânea crônica mostra resultados seguros e eficazes

A migrânea, mais conhecida popularmente como enxaqueca, é uma das formas mais recorrentes de dor de cabeça. A migrânea crônica tem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente e no desempenho de suas funções.

O peptídeo relacionado a gene da calcitonina (CGRP) ao se ligar ao seu receptor causa intensa inflamação nas meninges, membranas que revestem o cérebro, gerando dor. O erenumab é um anticorpo monoclonal que seletivamente bloqueia o receptor CGRP. Erenumab a doses mensais de 140mg e 70mg já é aprovado nos Estados Unidos como um tratamento preventivo para a migrânea em adultos.

O estudo em questão foi realizado com 609 pacientes diagnosticados com migrânea crônica e foi dividido em 2 partes. A primeira parte, que durou 12 semanas, se tratava de um teste duplo cego, ou seja, tanto médicos quanto pacientes não sabiam quem recebia placebo e quem recebia o medicamento. A segunda parte foi um teste aberto, que durou 52 semanas, em que os paciente recebiam doses subcutâneas mensais de 70mg ou 140mg de erenumab.

Os resultados revelaram que o uso prolongado de erenumab é seguro e tolerável. Os efeitos adversos no estudo duplo cego e no estudo aberto foram similares e não houve aumento de efeitos adversos ao longo do tratamento, enquanto a eficácia permaneceu constante ao longo das 52 semanas. Ademais, o erenumab 140mg foi mais eficaz que o 70mg no tratamento da migrânea crônica. Do início do teste até sua conclusão 59% dos pacientes reportaram uma redução de 50% dos episódios de migrânea mensais, 33,2% reportaram uma melhora de 75% e 8,9% uma melhora de 100%.

O estudo sugere que o perfil favorável de segurança, tolerabilidade e eficácia do erenumab, além de possibilidade de administração mensal, podem aumentar a aderência ao tratamento prolongado com erenumab no tratamento da enxaqueca.

Laura Colete Cunha

Referência: Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. Cephalalgia. 2020;40(6):543-553.

Alerta submetido em 07/04/2019 e aceito em 30/04/2020.

3. O jejum e a realimentação induzem efeitos analgésicos por mecanismos diferentes

Jejum intermitente - dieta da moda ou terapia analgésica?

Quem poderia acreditar que a fome é analgésica? É o que sugerem diversas pesquisas e foi reafirmado em um estudo pré-clínico recentemente publicado na renomada revista Scientific Reports. Os cientistas demonstraram que não apenas o jejum e a realimentação induzem efeitos analgésicos, como o fazem por mecanismos diferentes.

Nesse estudo, camundongos foram avaliados em modelos de dor inflamatória aguda e crônica, e foi investigado se o comportamento de dor inflamatória é afetado por jejum de 24 horas e 2 horas após a realimentação. Em ambos os modelos, foi observado o efeito analgésico durante o jejum e também após a realimentação. Foram investigados ainda os mecanismos envolvidos nesses diferentes estados de analgesia. Os resultados encontrados sugerem que os sistemas opioide e endocanabinoide endógenos medeiam a analgesia induzida pelo jejum, mas não a analgesia induzida pela realimentação, indicando que a realimentação pode recrutar fatores analgésicos distintos da analgesia induzida pelo jejum. Dessa forma, a dieta de jejum intermitente, tão na moda atualmente, pode trazer benefícios adicionais à perda de peso, como por exemplo, a analgesia.

Gessica Sabrina Assis Silva

Referência: Lee JY, Lee GJ, Lee PR, Won CH, Kim D, Kang Y, Oh SB. The analgesic effect of refeeding on acute and chronic inflammatory pain. Sci Rep. 2019; 9(1):16873.

Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020.

4. Eficácia analgésica do cuidado canguru em neonatos prematuros internados em unidade de terapia intensiva

O dengo da mãe alivia a dor em bebês prematuros

Todos os dias, recém-nascidos em unidades de tratamento intensivo passam por procedimentos dolorosos, sendo que menos da metade recebe alguma intervenção para alívio da dor. A terapêutica usual envolve o uso de fármacos que frequentemente apresentam limitações, como problemas de segurança e vias de administração. Além disso, estudos já associam a dor precoce à disfunção cognitiva, atrasos e problemas comportamentais, alteração do desenvolvimento cerebral e da sensibilidade à dor. O uso de sacarose por via

oral é considerado a terapia não farmacológica padrão para reduzir a dor durante procedimentos clínicos em neonatos.

Nesse contexto, Campbell-Yeo e colaboradores (2019) estudaram a eficácia analgésica do contato pele a pele entre mãe e filho, o cuidado canguru, isoladamente ou combinado com sacarose oral em recém-nascidos prematuros em unidades de tratamento intensivo. Foi demonstrado que o cuidado canguru reduziu a intensidade da dor comportamental associada aos procedimentos neonatais de rotina, com eficácia analgésica equivalente à da sacarose administrada por via oral. A combinação de cuidado canguru e sacarose não parecem fornecer benefício adicional. Considerando que carinho não possui efeitos colaterais nem limite de dose, pode-se considerar a substituição da administração de sacarose pelo cuidado canguru, já que eles possuem equivalência analgésica.

Gessica Sabrina Assis Silva

Referência: Campbell-Yeo M, Johnston CC, Benoit B, Disher T, Caddell K, Vincer M, Walker CD, Latimer M, Streiner DL, Inglis D. Sustained efficacy of kangaroo care for repeated painful procedures over neonatal intensive care unit hospitalization: a single-blind randomized controlled trial. Pain. 2019; 160(11):2580-2588.

Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020

5. Aplicativo de celular é nova promessa no tratamento da dor lombar não específica

Alívio da dor na palma da mão

Pessoas de todos os lugares do mundo e de todas as idades sofrem com a dor lombar não específica. Esta condição pode incapacitar indivíduos, reduzindo sua qualidade de vida. Além de gerar impactos socioeconômicos negativos, esta dor pode persistir por até um ano em mais da metade dos pacientes. A dor lombar não específica não tem uma causa única, mas é a combinação de fatores físicos, psicológicos e sociais. Por esse motivo, uma intervenção multidisciplinar gera melhores resultados no controle da dor.

Para tornar esta terapia multidisciplinar acessível, Toelle e colaboradores investigaram os benefícios clínicos de um aplicativo de terapia digital em pacientes com dor lombar não específica. O aplicativo continha três módulos: (1) educação sobre a dor lombar, (2) exercícios e fisioterapia e (3) técnicas de relaxamento e meditação do tipo mindfulness. Este estudo avaliou, durante três meses, dois grupos de pacientes que sofriam de dor lombar não específica. O primeiro grupo utilizou o aplicativo quatro vezes por semana, enquanto o segundo grupo realizou exercícios semanais de fisioterapia com profissional qualificado, além de receber materiais educativos sobre a condição dolorosa.

Ao final do estudo, os pesquisadores observaram que todos os pacientes apresentaram menores níveis de dor e maior qualidade de vida. Porém, os pacientes que utilizaram o aplicativo tiveram resultados melhores do que aqueles que fizeram o tratamento tradicional. Este estudo traz uma boa perspectiva para o tratamento da dor lombar não específica, apresentando um aplicativo de acesso fácil e rápido, além de custo relativamente baixo. Embora a terapia virtual não substitua o acompanhamento por profissionais de saúde, o aplicativo pode ser usado como estratégia complementar no tratamento da dor lombar não específica. Muitas pessoas podem se beneficiar de tais terapias complementares em países como o Brasil, onde o sistema de saúde pública possui alta demanda, porém há demora no início de tratamentos especializados.

Leticia Santos Almeida

Referência: Toelle TR, Utpadel-Fischler DA, Haas KK, Priebe JA. App-based multidisciplinary back pain treatment versus combined physiotherapy plus online education: a randomized controlled trial. NPJ Digit Med. 2019; 2:34.

Alerta submetido em 11/05/2020 e aceito em 11/05/2020.

6. Receptores canabinoides do tipo 2 (CB2) atenuam efeitos induzidos por paclitaxel em ratos

Ativação CB2 pode contrapor efeitos adversos do paclitaxel

Estudos anteriores mostraram que o quimioterápico paclitaxel provoca a ativação da micróglia, a ativação da cascata inflamatória e a produção de mediadores pró-inflamatórios no corno dorsal da medula, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da sensibilização central e do comportamento da dor. Alguns trabalhos indicaram fatores associados ao desenvolvimento de alodinia mecânica após lesão nervosa, como o aumento da expressão do receptor purinérgico P2X4 e a superexpressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), presentes na micróglia. Além disso, estudos com modelo de dor neuropática demonstraram que a ativação de receptores canabinoides do tipo 2 (CB2), expressos em micróglia reativa, resulta na inibição de vias de ativação da neuroinflamação, restauração da atividade da micróglia e prevenção da alodinia mecânica, e que o fator regulador de interferon 8 (IFN-8) está associado à regulação do receptor P2X4 na micróglia. Visto isso, a hipótese do artigo foi que a ativação do receptor CB2 pelo MDA7, um agonista desse receptor, modula a desregulação microglial, suprime a

superexpressão do BDNF na micróglia no corno dorsal da medula e atenua a sensibilização e o comportamento da dor induzido pelo paclitaxel.

Os experimentos realizados em ratos machos envolvendo o tratamento com paclitaxel e MDA7 mostraram que o quimioterápico induziu, na micróglia do corno dorsal da medula espinal, a expressão de receptores CB2 e IRF-8, a produção de interleucina IL-6 (citocina pró-inflamatória), a regulação positiva epigenética do receptor P2X4 e a superprodução de BDNF. Além disso, o tratamento com MDA7 atenuou todas as alterações moleculares e comportamentais citadas anteriormente, além de promover a expressão de IL-10 (citocina anti-inflamatória). Portanto, a partir dos resultados obtidos no estudo, conclui-se que a alodinia induzida por paclitaxel está relacionada a uma resposta inflamatória provocada por dano tecidual envolvendo a ativação da cascata inflamatória microglial e a subsequente geração de mediadores inflamatórios, sendo que os receptores CB2 possuem uma regulação positiva que está associada a uma resposta homeostática de feedback negativo. Por fim, o tratamento com o MDA7 produziu efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, restaurando o perfil microglial normal e a produção de BDNF microglial, e reduziu a sensibilização central e comportamento da dor induzido pelo paclitaxel.

Uma vez que o principal efeito adverso de quimioterápicos como paclitaxel envolve quadros dolorosos, estes resultados trazem uma nova linha de investigação para possíveis fármacos que podem atenuar tais efeitos.

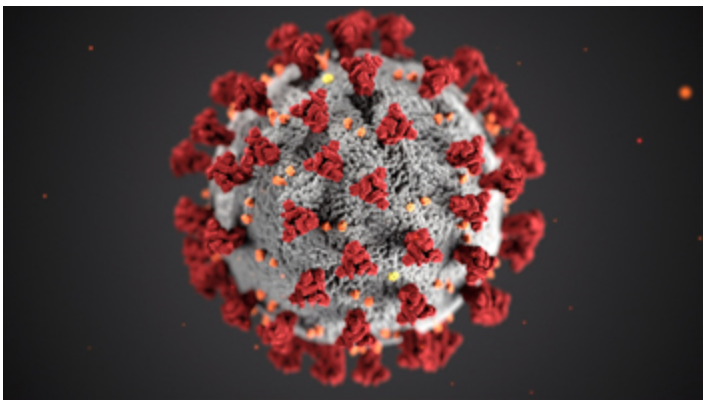
Yurie Sato

Referência: Wu J, Hocevar M, Bie B, Foss JF, Naguib M. Cannabinoid Type 2 Receptor System Modulates Paclitaxel-Induced Microglial Dysregulation and Central Sensitization in Rats. J Pain. 2019; 20(5):501-514.

Alerta submetido em 07/04/2020 e aceito em 30/04/2020.

7. A síndrome de Guillain–Barré associada com o novo coronavírus

Causa ou coincidência?



O estudo foi realizado com base em 3 hospitais do norte da Itália, onde foram examinados cinco pacientes com a síndrome de Guillain–Barré após o início do Covid-19. Durante esse período, passaram de 1000 a 1200 pessoas com Covid-19 nesses hospitais. Quatro dos pacientes em série testaram positivo com o swab para o SARS-CoV-2 no começo da síndrome neurológica e um teve o teste swab negativo, broncoalveolar negativo, mas subsequentemente teve o exame sorológico para o vírus positivo.

Entre 5 e 10 dias depois do início dos sintomas de Covid-19, os primeiros sintomas da síndrome de Guillain-Barré começaram. Entre eles, fraqueza dos membros inferiores, parestesia em quatro pacientes e diplegia facial

acompanhada por ataxia e parestesia em um paciente. Tetraparesia flácida ou tetraplagia evoluíram em um período de 36 horas a quatro dias em quatro dos pacientes; três receberam ventilação mecânica.

A análise do Líquido Cefalorraquidiano de 2 pacientes deram um nível normal de proteína e todos os pacientes testaram menos de 5 células brancas por milímetros cúbicos. Anticorpos antiglicosídeos foram ausentes em três pacientes testados. Em todos os pacientes a PCR quantitativa em tempo real do líquido cefalorraquidiano foi negativa para SARS-CoV-2. Nos estudos eletrofisiológicos, amplitudes dos potenciais de ação muscular compostos foram baixos, mas podiam ser obtidos; dois pacientes tiveram latências distais motoras prolongadas. Na eletromiografia, os potenciais de fibrilação estavam presentes em 3 pacientes inicialmente; Em outro paciente, não estava no começo, mas se fez presente no 12º dia. As descobertas foram consistentes com uma variante axonal da síndrome de Guillain–Barré em 3 pacientes e com um processo de desmielinização em 2 pacientes. A ressonância magnética realizada com administração de contraste mostrou destaque das raízes nervosas caudais de dois pacientes, do nervo facial de um paciente e não mostrou sinais de mudanças nervais em dois pacientes.

Todos os pacientes foram tratados com imunoglobina intravenosa; dois receberam uma segunda rodada de imunoglobina e um iniciou troca de plasma. Depois de quatro semanas de tratamento, dois pacientes continuaram em unidade de tratamento intensiva e foram recebendo ventilação mecânica, dois ficaram na fisioterapia por conta da paraplegia flácida e pouco movimento dos membros superiores, e um recebeu alta e saiu andado independentemente.

O intervalo de 5 a 10 dias entre o começo da doença viral e aparecimento dos primeiros sintomas da síndrome de Guillain–Barré é similar ao que ocorre durante ou depois de outras infecções. Muitos agentes infecciosos já foram associados com a síndrome de Guillain–Barré, e infecções prévias por Campylobacter jejuni, o vírus Epstein–Barr, citalomegalovírus e zika vírus podem ser fator de propensão. Existem inclusive relatos de associação entre infecção por coronavírus e Guillain-Barré.

Com base nas observações envolvendo os cinco pacientes, não é possível determinar se as deficiências severas e envolvimentos axonal observados são características típicas da síndrome de Guillain–Barré associada ao coronavírus. A síndrome de Guillain–Barré na COVID-19 deve ser diferenciada de neuropatia e miopatia por doenças graves, que tendem a aparecer mais tarde no curso de doenças graves do que a síndrome de Guillain–Barré.

Luíza Beatriz Carvalho Cunha

Referência: Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. N Engl J Med. 2020;NEJMc2009191. doi:10.1056/NEJMc2009191.

Alerta submetido em 28/04/2020 e aceito em 30/04/2020.

8. Agonistas opioides ativados por pH ácido pode representar eficiente estratégia para obtenção de analgesia opioide com menos efeitos adversos

A nova cara de um velho conhecido

Analgésicos opioides, como a morfina e o fentanil, estão entre os medicamentos mais potentes disponíveis para o tratamento da dor. Seus efeitos analgésicos advêm da sua ação tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. Entretanto os efeitos colaterais mais graves induzidos por essa classe de fármacos, como depressão respiratória e sedação, decorrem da sua ação no sistema nervoso central.

Nesse contexto, cientistas alemães propuseram desenvolver opioides capazes de atuar apenas no local da lesão, reduzindo seu potencial para induzir efeitos colaterais. A estratégia foi baseada no desenvolvimento de moléculas semelhantes ao fentanil com pequenas modificações estruturais que permitem que a droga seja ativa em pH ligeiramente ácido, como o encontrado nos tecidos inflamados e lesionados.

O novo protótipo opioide apresentou afinidade por receptores μ-opioides, com magnitude dependente do pH. Utilizando modelos animais de dor inflamatória, pós-operatória, abdominal e neuropática, os pesquisadores demonstraram que esse agonista opioide planejado induziu efeito analgésico apenas nos membros lesionados, sem efeito nos membros sadios, indicando sucesso na obtenção de ação analgésica local, mediada por receptores presentes no sítio inflamado. Esses resultados indicam que essa abordagem inovadora pode contribuir para o desenvolvimento de analgésicos opioides com menos efeitos adversos. Entretanto, esses dados são ainda preliminares e estudos mais aprofundados são necessários para comprovar o potencial desses compostos para a inovação da clássica analgesia opioide.

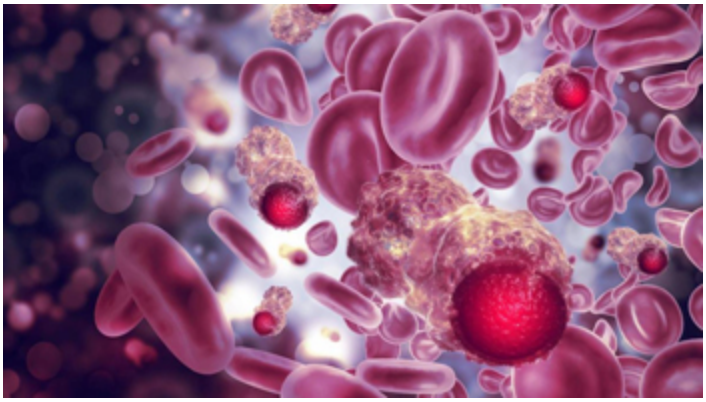
Diego Francisco de Agnelo Silva

Referência: Spahn V, Del Vecchio G, Rodriguez-Gaztelumendi A, Temp J, Labuz D, Kloner M, Reidelbach M, Machelska H, Weber M, Stein C. Opioid receptor signaling, analgesic and side effects induced by a computationally designed pH-dependent agonist. Sci Rep. 2018; 8(1):8965.

Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020.

9. Deficiência de células T CD4+ promove diminuição da analgesia da morfina em camundongos

A imunodeficiência pode reduzir o efeito de analgésicos opioides



A modulação recíproca entre opioides e linfócitos T é conhecida na literatura. Durante estados de inflamação e dano neural, linfócitos T liberam opioides, assim como os opioides são capazes de alterar o número de linfócitos e a produção de citocinas por essas células. Recentemente, pesquisadores canadenses demonstraram que os linfócitos T modulam também a analgesia induzida por medicamentos opioides, como a morfina.

Nesse estudo, o efeito da administração de diferentes doses de morfina foi avaliado em camundongos deficientes em linfócitos T (camundongos nude). Em seguida, camundongos imunodeficientes receberam transplante de esplenócitos, linfócitos T CD4+ e CD8+ de um doador, e então a morfina foi administrada. Em animais imunodeficientes, a morfina induziu menor efeito analgésico do que nos imunocompetentes. O transplante de linfócitos T CD4+, porém não de linfócitos T CD8+, restabeleceu a magnitude da analgesia da morfina. O estudo mostrou ainda que as diferenças na analgesia opioide entre camundongos imunodeficientes e imunocompetentes variaram entre machos e fêmeas. O estudo sugere, portanto, que células T CD4+ têm papel relevante na analgesia promovida por opioides, e que essas células podem estar envolvidas na diferença de sensibilidade dolorosa relacionada ao gênero.

Eduardo Lima Wândega

Referência: Rosen SF, Ham B, Haichin M, et al. Increased pain sensitivity and decreased opioid analgesia in T-cell-deficient mice and implications for sex differences. Pain. 2019; 160(2):358-366.

Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020.

10. A associação entre diabetes e a intensidade da dor em pacientes com osteoartrite de joelho

A dor da osteoartrite é mais severa nos diabéticos

O diabetes melitus é uma doença caracterizada por alterações no metabolismo da insulina, levando à hiperglicemia. A elevação constante e prolongada da taxa de glicemia tem por consequência a produção de produtos finais da glicação avançada (AGE), que podem se acumular nos tecidos, inclusive nas articulações, ocasionando aumento da rigidez da cartilagem. Além disso, a hiperglicemia pode induzir também um quadro de inflamação sistêmica crônica, que leva a alterações nos órgãos do corpo e nas articulações. Recentemente, um estudo realizado com dados de pacientes de quatro centros clínicos dos EUA demonstrou que o diabetes melitus é associado à gravidade da dor no joelho em pacientes com osteoartrite.

A amostra da pesquisa foi composta de 1319 participantes, com idades entre 45 e 79 anos, divididos em dois grupos: indivíduos com osteoartrite do joelho e diabetes (n = 148) ou indivíduos com osteoartrite do joelho e sem diabetes (n = 1171). A severidade da dor foi mensurada usando uma

escala numérica de 0 a 10, sendo que 0 indica ausência de dor, enquanto 10 a dor mais intensa possível. O uso de medicamentos analgésicos foi controlado pelos pesquisadores durante o período do estudo, para evitar interferências nos resultados obtidos. O diabetes foi associado ao aumento da severidade da dor no joelho em todos os tempos avaliados. Essa diferença foi significativa mesmo após ajustes para covariáveis, como idade, sexo, raça, sintomas de depressão, uso de analgésicos, entre outros. Participantes com diabetes e osteoartrite do joelho apresentaram cerca de 2,5 vezes maior chance de ter dor no joelho, unilateral ou bilateral, do que participantes com osteoartrite, mas sem diabetes. O desenvolvimento de dor neuropática como uma comorbidade do diabetes já é bem descrito. O presente estudo demonstrou que o diabetes contribui também para a severidade da dor articular de origem inflamatória.

Vívian Oliveira Souza

Referência:Alenazi AM, Alshehri MM, Alothman S, Alqahtani BA, Rucker J, Sharma N, Segal NA, Bindawas SM, Kluding PM. The Association of Diabetes with Knee Pain Severity and Distribution in People with Knee Osteoarthritis using Data from the Osteoarthritis Initiative. Sci Rep. 2020; 10(1):3985.

Alerta submetido em 11/05/2020 e aceito em 11/05/2020.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Colaborador Sênior

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores de Conteúdo

- **Cristiane Flora Villarreal**

- Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

- Principal área de interesse: dor e analgesia, terapia celular

- E-mail: cfv@ufba.br

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Associada na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Amanda Paula Mendonça da Costa
- Anne Caroline Nunes Carmo

- Aryanne Faustino Albernaz
- Daniel Souza Lemos
- Giovanna França Alves
- Giulia Moreira Dias
- Ivanete de Freitas Lisboa
- Júlia Eduarda Batista de Almeida
- Kamila Gonçalves Tortorelli
- Ketley Paiva Cabral
- Laura Borges Lopes Garcia Leal
- Luíza Beatriz Carvalho Cunha
- Maria Cecília Euclides de Oliveira
- Mariana Lôbo Moreira
- Mateus Souza Neiva
- Paula Muniz Machado
- Rafael do Couto Campos de Jesus

- **Equipe da Universidade Federal da Bahia**
- Afrânio Ferreira Evangelista
- Diego Francisco de Agnelo Silva

- Eduardo Lima Wândega
- Gessica Sabrina Assis
- Letícia Santos Almeida
- Luíza França Opretzka
- Pedro Santana Lauria
- Renan Fernandes do Espírito Santo
- Vívian Oliveira Souza

- **Equipe do Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP**

- Arthur Alves Coelho
- Bruna Felippe Ferreira
- Camilla Rizzo Nappi
- Larissa Fernanda Matias Werworn
- Larissa Menegassi
- Laura Colete Cunha
- Yurie Sato

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.